Aus der III. Medizinischen Poliklinik, Berlin
Leiter: Professor Dr. UNVERRICHT

Beitrag zu der Frage der Tagesschwankungen der Meinicke-Tuberkulosereaktion und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei Tuberkulosekranken

*

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der Friedrichs-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Klaus Petersen
aus Berlin

Tag der Promotion: 29. Oktober 1937

1937
Buchdruckerei Fritz & Rappert, Ochsenfurt am Main

M 318

Dekan: Professor Dr. SIEBECK
Referent: Professor Dr. UNVERRICHT
Korreferent: Professor Dr. VON BERGMANN

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

An etwa 50 männlichen Patienten des Tuberkulosekrankenhauses der L.V.A. der Hansestädte Oderberg, St. Andreasberg im Harz wurden von mir gleichzeitig die Blutkörperchensenkungsreaktion (SR) und die Meinicke-Tuberkulosereaktion (MTbR) angestellt. Diese Untersuchungen wurden an den gleichen Patienten am gleichen Tage zwei- bis viermal, oder zweimal innerhalb einiger Tage vorgenommen. Es sollten bei diesen Untersuchungen die etwaigen Tagesschwankungen der beiden Reaktionen beobachtet werden, sowie das Verhalten der beiden Reaktionen zueinander. Schließlich wurde auch versucht zu beurteilen, ob die Reaktionen durch Röntgenuntersuchungen, die an den gleichen Tagen vorgenommen wurden, einen Einfluß erfahren.

Über Tagesschwankungen der SR sind schon mehrfach Untersuchungen angestellt worden, meist jedoch an Gesunden.

G. Katz und L. Rabinowitsch-Kempner finden bei Gesunden Schwankungen zwischen morgendlichem und abendlichem Wert um 2 mm, den höheren Wert abends. Sie finden auch Schwankungen zwischen den morgendlichen Nüchternwerten bei gleichen Patienten an aufeinander folgenden Tagen, und zwar je nach Dauer des Schlafs: Senkungsbeschleunigung nach Verkürzung desselben. Nach ihren Angaben spielen bei der Tagesschwankung Nahrungsaufnahme, Bewegung, Strahlungseinwirkung u. a. eine Rolle. Im übrigen weisen sie darauf hin, daß eine normale SR nicht gegen schwere Tuberkulose spricht. Sie verlangen, daß eine Senkung erst nach mehreren Untersuchungen in größeren Abständen für normal erklärt wird.

Mandelstamm und Pupko stellen bei Gesunden geringe Tagesschwankungen fest, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme sind. Außerdem soll auch die Nahrungsaufnahme eine Beschleunigung, und zwar je nach Art der Kost verschieden stark, bewirken.

Zu den gleichen Ergebnissen kommt H. Bücher.

Auch H. Löhr und W. Löhr, die nach der Methode Linzenmeiers arbeiteten, berichten von geringen Tagesschwankungen. Diese sind nach ihnen von der Nahrungsaufnahme unabhängig. Ähnlich Bennighof.

Preissinger findet keine „wesentlichen" Tagesschwankungen.

Nach E. von Balden fanden Schulz und Zimmer in Nüchternversuchen, die an Gesunden über Stunden und Tage ausgedehnt wurden, Schwankungen bis zu 6 mm.

Diese Ergebnisse lassen sich kurz dahin zusammenfassen, daß bei Gesunden nur geringe Tagesschwankungen vorkommen (bis zu 6 mm), die offenbar von den mannigfachsten Einflüssen und Beanspruchungen im Wachleben herrühren. Ganz allgemeine Beobachtungen zeigen nun aber, daß der kranke Organismus seine physiologischen Konstanten nicht so spielend leicht gegenüber Beanspruchungen zu erhalten vermag, daß er nicht sofort den Ausgleich nach der einen oder der anderen Richtung herzustellen oder daß er dies nur auf einem anderen Niveau vermag. Das einfachste oder in anderer Hinsicht das komplexeste Beispiel ist die Ermüdung durch körperliche Anstrengung. Es liegt der Gedanke nahe, daß es sich mit der Blutkörperchensenkung beim Kranken ähnlich verhält. Hierüber gibt es verhältnismäßig wenig Untersuchungen.

So findet G. HASELHORST ähnlich wie die bisher genannten Untersucher bei Gesunden Tagesschwankungen gewöhnlich nur bis 2 mm nach oben oder unten. Bei erhöhter SR, also bei Kranken, findet er stärkere Abweichungen.

Auch WESTERGREEN stellt bei Gesunden geringe Tagesschwankungen fest, jedoch veränderte Reaktionsbedingungen beim Kranken. Hier können die Ausschläge größer werden, und zwar bis zu 20 mm; so große Schwankungen seien jedoch seltener als gleichmäßigere Werte. Er fand weiter eine gewisse Tendenz zu etwas niedrigeren Werten am Morgen, gegenüber den Abendwerten, hält diesen Befund aber für so unsicher, daß er ihn weder der Größe noch der Regelmäßigkeit nach den Temperaturschwankungen gleichstellen kann. Nach seiner Ansicht haben Tagesschwankungen rein pathologische Ursache. Leider liegen die Tabellen WESTERGREENS nicht vor.

1927 veröffentlichte H. FETZER eine Untersuchung über die Wirkung der ersten Morgenmahlzeit auf die SR. Er fügt das Versuchsprotokoll bei. 17 Gesunde, klinische geheilte oder Leichtkranke zeigen einen ganz geringen Unterschied zwischen den Werten vor und 40 Minuten nach der Mahlzeit. Die Schwankungen übersteigen kaum die von WESTERGREEN festgesetzte Fehlergrenze von 10% + 1; 15 schwerkranke Patienten dagegen zeigen teils beträchtliche Schwankungen:

1,0	/	7,0	—	0,5	/ 14,0
10,0	/	55,0	—	5,5	/ 44,0
48,0	/	99,0	—	60,0	/ 95,0
46,5	/	85,0	—	37,0	/ 74,0

Diese Schwankungen sind sehr groß gegenüber den Ergebnissen anderer Untersucher, besonders wenn der kurze zeitliche Abstand der Entnahme von etwa 1 Stunde in Betracht gezogen wird.

LEENDERTZ findet zwischen dem Nüchternwert und dem Wert nach dem Essen bei normaler SR Differenzen von 1—2 mm, bei rascher Sedimentierung Differenzen bis 4,5 mm.

Ähnlich BUESCHER, der bei Geisteskranken nur einmal eine Differenz von 14 mm fand.

Die eingehendsten Untersuchungen über Tagesschwankungen hat JORES angestellt, wobei er das Mikrosedimeter nach Kanitz verwandte, zumal es ihm besonders auf die relativen Werte ankam. Seine Untersuchungen erstrecken sich über 24 Stunden bei zweistündiger Entnahme. Er kommt bei Gesunden zu einer Durchschnittskurve, die von 8—10 Uhr um weniges absinkt, bis 16 Uhr ansteigt, um dann bis morgens 6 Uhr allmählich abzusinken. Die größte Tagesdifferenz beträgt 2,4 mm = 54%. Die Durchschnittskurve der Kranken gleicht in der Struktur der Kurve der Gesunden; jedoch beträgt die größte Differenz, entsprechend dem höheren Niveau 10,5 mm, was wiederum 54% entspricht. Diese Grundstruktur der Kurve zeigt nach JORES täglich Abwandlungen. So kommen zur Zeit der höchsten Senkungen zwischen zwei hohen Werten sehr niedrige Werte vor. Beim Vergleich der Kurven Gesunder und Kranker, die am gleichen Tag gewonnen waren, zeigte sich, daß solche Abwandlungen bei allen Untersuchten gleichzeitig vorkommen. Hieraus schloß Jores auf einen außerhalb des einzelnen Menschen liegenden meteorologischen oder kosmischen Faktor, der die Tagesschwankungen bedingen soll.

Es bestehen also nicht nur verschiedene Ansichten über die Größe der Tagesschwankungen der SR, sondern auch über deren Ursache. Hier werden genannt und bestritten:

Meteorologische Faktoren, Wirkungen des normalen Tageslebens wie Nahrungsaufnahme, Bewegung, Strahlung u. a., schließlich pathologische Vorgänge. Diese verschiedenen Meinungen über die Tagesschwankungen der SR sind verständlich. Es besteht auch noch nicht eine einheitliche Auffassung über den Vorgang der Senkungsbeschleunigung als solcher. Experimentelle Untersuchungen ergaben Beschleunigung bei Fibringen und Globulinvermehrung, bei Anwesenheit des Bence Joues'schen Eiweißkörpers, bei hohem Rest-N, bei Steigerung der Plasmaviscosität, Verminderung der Erythrocyten, Vermehrung des Färbeindex; Verlangsamung tritt ein: bei Albuminvermehrung, Hydrämie, Viscositätssteigerung des Gesamtblutes, Gallensäurevermehrung, CO_2-Vermehrung, Erythrocytenvermehrung, Verminderung des Färbeindex. Oder mehr klinisch betrachtet tritt Senkungsbeschleunigung ein: nach parenteraler Eiweißresorption, bei Resorption entzündlicher Produkte, bei schwerer Anämie und Niereninsuffizienz; Verlangsamung: bei Polyglobulien und Polycythämien, bei Parenchymikterus nach anaphylaktischem Schock, bei schwerster Kachexie (Coma, Agone). (Zusammenfassung nach H. REICHEL.)

Eine eindeutige Kette von Ursache und Wirkung, wo schließlich die Senkungsbeschleunigung als letzte Wirkung verständlich wird, gibt es noch nicht.

Für die Tuberkulose speziell ist wichtig, daß die Senkungsbeschleunigung in bestimmter Abhängigkeit von der Ausdehnung und Aktivität der entzündlichsten Herde und der Günstigkeit der Resorptionsbedingungen

steht. (Entzündungsherde, die nah an serösen Häuten liegen, die bekanntlich besonders stark resorbieren, beinflussen die SR besonders stark.)

Über das Verhalten der MTbR im Laufe des Tages ist noch nichts bekannt. Es soll hier aus dem Schrifttum nur einiges erwähnt werden, was bezüglich der folgenden Untersuchungen interessiert.

Die meisten Untersucher (Meinicke, Kalk und Burgmann, Hartwich, Böhm und Grüner, Böhne u. a.) sind sowohl durch Einzeluntersuchung als auch durch Reihenuntersuchungen am gleichen Patienten im Abstand von 14 Tagen bis zu mehreren Monaten zu dem gleichen Ergebnis über das Verhalten der MTbR im Laufe der Erkrankung gekommen. Zu Beginn der Erkrankung ist die Reaktion negativ, um im weiteren Verlauf, insbesondere bei gutem Allgemeinzustand und unter der Therapie allmählich positiv bis stark positiv zu werden. Bei frischen Schüben, bei Blutungen, auch bei Pleuraexsudaten geht der Titer meist zurück, wird oft negativ, um bei erneuter Stabilisierung wieder zu steigen. Führt die Krankheit zu endgültiger Verschlechterung, so fällt der Titer und wird schließlich negativ. Endlich kann der Titer aber auch negativ werden, wenn die Krankheit aus dem aktiven in das inaktive Stadium getreten ist; so ist das Verhalten des Titers meistens.

Es besteht allgemein die Ansicht, daß es sich bei der MTbR um eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion handelt, und daß mit der Reaktion der Antikörperüberschuß im Serum nachgewiesen wird, d. h. diejenigen Antikörper, die nicht durch Antigene bereits abgesättigt sind, eine Ansicht, die auch für die Komplementbindungsreaktionen auf Tuberkulose allgemein gilt.

Damit werden die oben zusammengefaßten Erfahrungen der Untersucher verständlich. Bei Beginn der Erkrankung muß die Antikörperbildung erst in Gang kommen. Es wird daher einige Zeit dauern, bis die Antikörper im Überschuß vorhanden sind. Bei überstürztem Krankheitsverlauf braucht es nie dazu zu kommen. Auch werden neue Schübe, die mit besonders starkem Zerfall tuberkulöser Herde, d. h. Antigenausschwemmung einhergehen, serologisch durch eine negative Reaktion gekennzeichnet sein, ebenso die letzten Stadien einer schweren Erkrankung. Und ebenfalls wird das häufige Verschwinden der Antikörper bei praktischer Heilung einer Tuberkulose verständlich. Die Antikörperbildung ist nicht mehr notwendig, die einmal erworbene Fähigkeit, Antikörper zu bilden, mag zurückgeblieben sein.

Die Reaktion sagt also lediglich aus, ob ein Überschuß an Antikörpern im Serum vorhanden ist oder nicht.

Letztere ist besonders bei Verschlechterung, aber auch bei Besserung möglich. Die Reaktion ist also nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bilde zu werten. Darüber sind sich fast alle Untersucher einig. Was aber die Antigene bedeuten, darüber gehen die Meinungen auseinander. Am meisten verbreitet ist die Ansicht, daß eine starke Reaktion für eine günstige Immunitätslage spricht. Dagegen äußert u. a. JOCHIMS, daß die Immunität

in der Kraft der zellulären Abwehr bestände. SCHÜTZ hält die Reaktion zur Beurteilung von Immunitätsverhältnissen im Organismus erst dann für bedeutungsvoll, wenn geklärt ist, ob und in welcher Beziehung Antikörpergehalt und Immunität zueinander stehen.

Nach PFANNENSTIEL sind die Antikörper lediglich reaktive Abwehrstoffe gegen die teils spezifischen, teils unspezifischen Zerfallsprodukte, welche beim Kampf des infizierten Gewebes mit dem Virus beiderseits entstehen.

Zur Klärung dieser Frage sind verschiedenste Untersuchungen vorgenommen worden. Es seien nur zwei Beispiele aus der neueren Literatur angeführt.

WEILAND untersuchte superinfizierte Kaninchen und fand gerade bei denen, die nicht erkrankten, bei denen hohe Immunität bestand, nur in geringem Prozentsatz positive Reaktion. Bei den erkrankten fand er einen hohen Prozentsatz mit hohem Titer. Bei ihnen reichte also die Immunität nicht aus, der Infektion abweisend zu begegnen. Er schließt daraus, daß keine Beziehung zwischen Antikörpervorrat und Immunität besteht.

L. SCHORNSTEIN fand, daß Kaninchenblut (nach der Reaktion von Neuberg-Klopstock, modifiziert durch Pest) das Wachstum von Tb-Kulturen stark hemmen, was Blut ohne Antikörper nicht tat. Diese Fragen bedürfen also noch weiterer Klärung.

Jedenfalls zeigt aber doch die positive MTbR an, daß der betreffende kranke Organismus den Kampf gegen die giftigen Zerfallsprodukte aufgenommen hat.

In dem Schrifttum über die MTbR gibt es auch einige Mitteilungen über das gleichzeitige Verhalten von MTbR und SR. Die eingehendsten Beobachtungen haben KALK und BURGMANN veröffentlicht. Wenn der Antikörpernachweis erst einmal möglich geworden war, stellten sie oft ein gegensinniges Verhalten fest: Zurückgehen der SR bei Anstieg der MTbR und umgekehrt. SR und MTbR gehören auf der Höhe der Erkrankung gewissermaßen paarweise zusammen. Dies läßt sich, wie ich glaube, aus dem Wesen beider Reaktionen ableiten. Senkungsbeschleunigung tritt bei der Tuberkulose durch Resorption von Zerfallsprodukten auf, die spezifische Antigene enthalten. Diese Antigene werden durch die vorhandenen Antikörper unschädlich gemacht, d. h. während die SR „hinweggeräumt" wird, nimmt der Meinicke-Titer ab. Läßt die Ausschwemmung von Zerfallsprodukten nach, so tritt Senkungsverlangsamung ein und da gleichzeitig der Antikörperverbrauch nachläßt, wird die Antikörperbildung wieder durch einen stärkeren Meinicke-Titer nachweisbar. Gemeinsam gehen MTbR und SR lediglich bei äußerster Verschlechterung und bei Ausheilung der Tuberkulose.

Erstaunlich ist die Tatsache, daß die MTbR über kürzere oder längere Zeit nahezu den gleichen Titer ergibt, wie auch die SR den gleichen Zeitwert. Beide erscheinen wie physiologische Konstanten, die auf ein be-

stimmtes Niveau eingestellt sind. Bei einer solchen Konstanz der MTbR beobachten KALK und BURGMANN doch kleine Schwankungen, wobei nicht immer ein entsprechendes Verhalten des übrigen klinischen Befundes zu sehen ist. Diese feineren Schwankungen treten in wöchentlichen, auch weiteren Zeitabständen auf. Sie können nach meiner Ansicht dafür gelten, daß die Reaktionen nicht als starre Größen, sondern als das Resultat von Wirkungen und Gegenwirkungen aufzufassen sind. Bei größeren Wirkungen ist dies deutlich. Bei ganz großen Einwirkungen (neuer Schub, Pleuraexsudat usw.) kann sich die Gleichung der Kräfte nur auf einem anderen Niveau einstellen. Wie das Verhalten bei den feineren Einwirkungen des täglichen Lebens ist, soll durch die folgenden Untersuchungen gezeigt werden.

Die von mir angestellten gleichzeitigen Untersuchungen — SR und MTbR — sind zahlenmäßig beschränkt. Das liegt daran, daß der Heilstättenbetrieb nicht gestört werden durfte. Ich habe auch die Patienten über den wissenschaftlichen Zweck der Untersuchungen aufgeklärt. Nur Patienten, die sich freiwillig bereit erklärten, wurden untersucht. Wichtig zur Beurteilung der Ergebnisse ist, daß die L.V.A. der Hansestädte nur solche Patienten aufnimmt, die Aussicht haben, durch eine Kur von etwa ½ Jahr wieder arbeitsfähig zu werden. Es handelt sich also meistens um leichte und mittelschwere Erkrankungen, jedenfalls nicht um schnell fortschreitende exsudative Phtisen. Fast alle untersuchten Patienten machten ihre regelmäßige Liegekur in den Hallen, d. h. sie waren auf, gingen zu den Mahlzeiten und zu bestimmten Zeiten kurz in den Garten. Nur die Patienten, die schon wesentlich gebessert waren, hatten 1—2 Ausgänge oder verrichteten leichte Gartenarbeit.

Die SR wurde nach der Methode Westergreens angestellt: Blutsäule 200 mm mit 20% einer 3,8% Citratlösung; Ablesung nach 1 und 2 Stunden, Temperaturfehler wurden vermieden.

Die MTbR wurde nach den Angaben Meinickes in den „Beiträgen zur Klinik der Tuberkulose" Bd. 85, Heft 6 ausgeführt. Nur die Ablesung geschah etwas anders. Es wurden bei der Bewertung der *einzelnen* Röhrchen in Stärkegraden von 4—1, zweifelhaft = ½ und negativ = 0 eingeteilt. Dadurch war eine Notierung noch feinerer Unterschiede möglich. Stets kamen nur Versuche zum Vergleich, die nebeneinander pipetiert wurden, nachdem die Seren im Eisschrank gesammelt worden waren. Dadurch konnten kleinste Unterschiede berücksichtigt werden. Es wurden auch häufig die Versuche doppelt angesetzt. Dabei ergab sich, daß das gleiche Serum absolut gleiche Sedimente lieferte. Dies war auch der Fall, wo die verschiedenen Entnahmen am gleichen Tage mit gleichem Ergebnis notiert wurden. Es muß schließlich auch berücksichtigt werden, daß unter den Untersuchungen keine positive MKR II war. Es können daher auch Schwankungen und Gleichbleiben im 4. Röhrchen mit berücksichtigt werden. Wo bei vierfacher positiver Reaktion auch das 4. Röhrchen nicht schwankt oder negativ war, konnten etwaige Veränderungen nicht festgestellt werden, da für eine Auswertung das Serum nicht ausreichte.

Zunächst seien die Ergebnisse der Senkungsreaktionen betrachtet und zwar zunächst von 29 Patienten, die sich schon 1—2 Monate in der Anstalt aufhielten.

Ein Überblick über die Ergebnisse zeigt, daß die Tagesschwankungen bei den etwa 14 Leichtkranken oder nahezu Ausgeheilten bei niedriger SR klein sind, in 8 Fällen innerhalb der Fehlergrenze Westergreens (10% + 1). Dagegen zeigen die schwerer Kranken stets Schwankungen außerhalb der Fehlergrenze, teils sogar sehr große, *ohne daß dabei die Morgenwerte hoch sein müssen.* Dies entspricht im Ganzen den Ergebnissen Fetzers, die oben angeführt wurden. Es wäre vielleicht zu berücksichtigen, daß sieben unter den Schwerkranken in Pneumothoraxbehandlung standen. Jedoch findet sich auch unter den Leichtkranken ein Patient in Pneumothoraxbehandlung, bei dem die Werte nicht wesentlich schwanken.

Besonders interessant sind drei Versuchsreihen. Es handelt sich um so schwer kranke Patienten, daß sie kaum unter die oben erwähnten Aufnahmebedingungen fielen. Bei der Krankenhausaufnahme zeigten sie hohe Senkungswerte am Morgen. Es trat dann bei strenger Kur allmählich Hebung des Allgemeinbefindens, jedoch ohne wesentliche Änderung der Röntgenbefunde auf. Diese Patienten zeigten dann am Versuchstage (etwa sechs Wochen nach der Aufnahme) am Morgen fast normale und völlig normale Senkung bei sehr hohen Mittagswerten. Offenbar waren diese Patienten gerade in der Lage, daß ihr Organismus des Nachts eben die Blutstabilität herstellen konnte, jedoch der Tagesbeanspruchung noch nicht einen sofortigen Ausgleich gegenüber zu stellen vermochten. Diese Situation mag selten sein. Jores fand sie bei zwei Patienten mit latenter Infektion. Aber vielleicht erklären auch so die häufigen Beobachtungen von schwerer, sicher aktiver Tuberkulose mit normaler Morgensenkung. Hier bliebe auch zu untersuchen, ob die 24-Stunden-Senkung in solchen Fällen noch erhöht ist, da sie ja nach Fetzer zuletzt normal wird.

Fünf Fälle ermöglichen auch einen Einblick in das Verhalten der SR vor und nach dem ersten Frühstück. Nach dem Frühstück war die Senkung dreimal erniedrigt, zweimal erhöht. Fetzer fand bei 30 Patienten bis $^2/_3$ die SR erniedrigt, bei $^1/_3$ erhöht. Er schließt aus seinen Ergebnissen, daß die Nahrungsaufnahme ohne Einfluß auf die SR ist. Wie auch in Bezug auf alle hier mitgeteilten Ergebnisse, erscheint die Tatsache wichtig, daß nach einzelnen Stichproben, von denen jede ein Momentbild gibt, nur mit Vorbehalt ein biologisches Geschehen, also ein zeitlicher Verlauf, zu deuten ist. Die Erfahrung lehrt, daß verschiedene Organismen oder verschiedene Individuen zur Erhaltung ihrer organischen Einheit denselben Reiz ganz verschieden schnell mit Gegenaktion beantworten. Die Tatsache, daß einige Patienten 40 Minuten nach der Mahlzeit Senkungserhöhung, einige Senkungserniedrigung zeigen, braucht an sich nicht dafür zu sprechen, daß die Mahlzeit ohne Einfluß auf die SR ist, sondern es könnten zur gleichen Zeit Dekompensationen, Kompensationen oder Überkompensationen zur Beobachtung gekommen sein. Ebenso läßt eine dreimalige Untersuchung

kaum oder sehr bedingt die Konstruktion einer Tageskurve zu. Es lassen sich so lediglich Schwankungen feststellen, im günstigsten Fall auch deren allgemeine Tendenzen.

Es lassen weiter fünf Versuche die Beobachtung der SR an aufeinander folgenden Morgen zu: viermal geringe Schwankungen innerhalb der Fehlergrenze, nur einmal ein deutlicher Anstieg bei einem allgemein sehr labilen Patienten.

Ein ganz anderes Verhalten zeigen dagegen Patienten, die soeben in die Heilstätte aufgenommen wurden, d. h. die Anstrengungen der Reise, vielleicht auch das Berufsleben hinter sich hatten: von neun Patienten zeigen drei kleine, sechs außerordentlich große Schwankungen. Von diesen sind fünf am zweiten Tag niedriger, von diesen wiederum sind zwei bereits am zweiten Tag zu normalen Morgenwerten zurückgegangen.

Von den Ergebnissen der MTbR wurden nur die Werte der *Einzelröhrchen* notiert. Auf die Gesamtbewertung wird hier verzichtet, da in ihr die beobachteten Schwankungen nicht zur Erscheinung kämen. Denn diese Schwankungen würden zusammengefaßt nur $^1/_6$ bis $^3/_4$ eines *Gesamt-Bewertungsgrades* ausmachen, während sie in den Einzelwertungen sehr deutlich sind und außerhalb der Fehlergrenze liegen.

In 29 Tagesversuchen bleibt die MTbR elfmal gleich und zwar bei sieben Leichtkranken und vier Schwerkranken. Bei fünf Leichtkranken und elf Schwerkranken ist sie mittags und abends niedriger als am Morgen oder fällt im Mittagswert, um am Abend wieder anzusteigen. Nur zwei Patienten zeigen Anstiege im Tageslauf. Der eine von diesen nach Pneumothoraxfüllung am Vortage. Die häufigeren Schwankungen kommen also bei den Schwerkranken vor, wobei hinzukommt, daß sie lagen, während die Leichtkranken sich auf Spaziergängen und bei der Arbeitstherapie viel bewegten. Außerdem kommt gerade bei einer Anzahl Schwerkranker das oben Gesagte hinzu, daß bei vierfach positivem Röhrchen die Feststellung von Schwankungen nicht möglich war. Im ganzen verhält sich die MTbR also gleichmäßiger, aber ähnlich wie die SR. Während bei der SR bei Schwankungen im Tageslauf meistens Anstiege zu verzeichnen sind, sinkt die MTbR meistens ab. So ist es, wenn jede Reaktion statistisch für sich betrachtet wird.

Wie erscheint nun in den einzelnen Versuchen das gegenseitige, kurvenmäßige Verhalten beider Reaktionen zueinander, wenn es unter oben geforderten Vorbehalten betrachtet wird. Hier ergibt sich ein mannigfaltiges Bild. Fast jede Möglichkeit ist erfüllt:

Gegensinnige und gleichsinnige Schwankungen, Schwankungen der einen bei Gleichbleiben der anderen Reaktion oder umgekehrt. Es wird also nicht sogleich dasselbe deutlich, was bei Beobachtung der Reaktion in längeren Zeitläuften sich (KALK und BURGMANN) ergeben hat.

Hierfür lassen sich mehrere Gründe anführen. Die Titerabnahme hängt von spezifischen Stoffwechselprodukten der lebenden Tuberkelbazillen, also von deren Lebensrhythmen ab. Die Senkungsbeschleunigung

hängt sowohl von spezifischen wie auch unspezifischen Zerfallsprodukten ab. Sodann kann die Geschwindigkeit der Abwehrreaktionen bei den einzelnen Menschen eine verschiedene sein. Es kann die spezifische Abwehr, also die Antikörperbildung schneller oder langsamer vor sich gehen als die unspezifische Abwehr.

Trotzdem zeigt sich bei genauerer Betrachtung derjenigen 17 Tagesversuche, in denen gleichzeitig Veränderungen in beiden Reaktionen vorhanden sind, daß die SR und die MTbR zwölfmal gegeneinanderlaufen, nur fünfmal parallel. Ausnahmen von der angenommenen Regel erklären sich oft bei eingehender Betrachtung des einzelnen Versuches. Ein Versuch, der sich über drei Tage erstreckt, zeigt folgendes: An dem Patienten wurde am Tag vor dem Versuch eine Pneumothoraxfüllung vorgenommen. Am ersten Morgen des Versuchs ist die SR nicht wesentlich erhöht, während die MTbR, die ja gewöhnlich abends nachschleppt, noch erniedrigt ist. Gegen Mittag des nächsten Tages steigt die SR wie gewöhnlich an, während die MTbR — ebenfalls durch Anstieg — den Ausgleich erreicht.

Sehr schön zeigen die drei oben schon bezüglich der SR besonders erwähnten Versuche, daß der hohe SR-Anstieg von einem, wenn auch geringem Absinken der MTbR begleitet ist, was lediglich durch den normalen Tageslauf bedingt war.

Es seien noch einige Beispiele aus den Versuchen herausgegriffen.

Bei einem gewiß inaktiven Patienten, der sich gut erholt hat, sind SR und MTbR niedrig und konstant. Bei Wiederholung des Versuches nach einer Woche ist bei konstanter niedriger SR die MTbR morgens angedeutet positiv, dagegen negativ am Mittag und am Abend. Hier ist gerade der Übergang von der positiven zur negativen MTbR beobachtet worden.

Ein Patient mit kräftiger konstanter MTbR und hoher SR leidet an einer seit kurzem inaktiven Lungentuberkulose, hat jedoch nebenbei eine kleine fistelnde Operationsnarbe in der linken Leiste.

Bei einem Patienten mit produktiv zirrhotischer Tuberkulose in beiden O.L. mit Caverne im linken O.L., der sich schon gut erholt hat, findet sich eine mittags angestiegene SR bei abgesunkenem Titer und das wiederum umgekehrte Verhalten am Abend.

Mehrere Versuche mit zwei Vormittags-Entnahmen zeigen, daß die Mittagswerte oft auf Umwegen erreicht werden.

Überraschungen bieten die Versuche an neuangekommenen Patienten. Während die SR in 12 von 14 Fällen beträchtlich schwankt, schwankt der Meinicke-Titer nur in 5 von 13 Fällen und nur gering. Hier kommt in Frage, daß die MTbR immer etwas nachfolgt und überhaupt in ihren Schwankungen träger ist, sie ist konstanter als die SR. Außerdem wurde bei diesen Versuchen *nur die Gesamtbeurteilung* der MTbR berücksichtigt!

Zum Schluß soll noch darauf hingewiesen werden, daß eine größere Zahl der Patienten an den Versuchstagen durchleuchtet wurde.

Ein eindeutig anderes Verhalten der SR und der MTbR ist bei ihnen nicht festzustellen. Ebenso hat eine zehn Minuten lange Bestrahlung der

Seren am Durchleuchtungsgerät die MTbR nur in einem von neun Fällen ändern können. Achtmal ergab sich genau die gleiche Reaktion. Das entspricht den letzten Erfahrungen Berdels und Bühlers. Berdel konnte mit den jetzigen Meinicke-Antigenen eine Verstärkung der MTbR durch Bestrahlung der Seren nicht mehr erreichen wie früher. Er vermutet, daß dies an einer Abwandlung der Antigene liegt, die Meinicke im Sinne deutlichster Reproduzierbarkeit der Reaktion vornahm.

Zusammenfassung.

Es wurden gleichzeitig Untersuchungen mit der SR und der MTbR an etwa 50 männlichen Tuberkulosekranken, meist drei an einem Tag, vorgenommen. Die SR zeigte bei Leichtkranken und inaktiven, geschlossenen Tuberkulosen geringe Schwankungen am gleichen Tag, bei offenen aktiven und schweren Tuberkulosen oft bedeutende Schwankungen. Es wurden am häufigsten Anstiege im Laufe des Tages beobachtet.

Die MTbR zeigte in 29 Tagesversuchen im Laufe des Tages 11mal keine Schwankungen, 16mal niedrigere Werte als morgens.

Es besteht die Tendenz, daß bei Ansteigen der SR die MTbR sinkt und umgekehrt, wie durch Entnahme bei größeren zeitlichen Abständen schon bekannt ist. Diese Erfahrung hat sich auch für die Tagesschwankungen bestätigt, was den Gedanken einer teilweisen gleichen Ursache beider Ausschläge nahelegte.

Eine solche teilweise gemeinsame Ursache kann in der Resorption teils spezifischer, teils unspezifischer Zerfallsprodukte gesehen werden.

Es wurde weiter der Versuch unternommen, die feinen Schwankungen beider Reaktionen zum Leben des ganzen Menschen in Beziehung zu setzen. Die Stärkegrade der SR und MTbR sind nicht starre Größen. Sie können nach Art physiologischer Konstanten aufgefaßt werden, die der lebendige Organismus als Summe von Wirkungen und Gegenwirkungen für längere oder kürzere Zeit auf gleichem Niveau erhält.

Ein deutlicher Einfluß auf das Verhalten von SR und MTbR durch eine Röntgendurchleuchtung konnte nicht festgestellt werden.

Schrifttum.

G. Katz und Rabinowitsch-Kempner: Zentralblatt für Tuberkuolse, 1923, S. 401.
Mandelstamm und Pupko, Ber. Gynäkologie, 1926, S. 360.
L. Löhr: Zentralblatt für experimentelle Medizin, 1922, S. 27.
W. Löhr: Deutsche medizinische Wochenschrift 1922, S. 88.
Bennighof: Münchner medizinische Wochenschrift, 1921, S. 41.
Preissinger: Dermatologische Wochenschrift, 1925, S. 733.
E. v. Balden: Zentralblatt für experimentelle Medizin, 1931, S. 164.
Westergreen: Ergebnisse der inneren Medizin, 1924, S. 577.
Haselhorst: Deutsche medizinische Wochenschrift, 1922, S. 1100.
H. Fetzer: Beiträge zur klinischen Tuberkulose, 1927, S. 738.
H. Fetzer: Beiträge zur klinischen Tuberkulose, 1927, S. 743.
Leendertz: Wochenschrift für klinische Medizin, 1925, S. 234.
Buecher: Berliner klinische Wochenschrift, 1921, S. 323.
Jores: Deutsche medizinische Wochenschrift, 1936, S. 92.
Jores: Ergebnisse der inneren Medizin, 1935, S. 574.
H. Reichel: Die Blutkörperchensenkung, 1936.
Leffkowitz: Die Blutkörperchensenkung, 1934, bei Urban & Schwarzenberg.
Fischer: Zentralblatt für Tuberkulose, 1936, S. 138.
Klare und Pfaff: Tuberkulose und Senkungsreaktion, 1928.
E. Meinicke: Klinische Wochenschrift, 1934, S. 258.
E. Meinicke: Klinische Wochenschrift, 1934, S. 833.
E. Meinicke: Beiträge zur klinischen Tuberkulose, 1934.
Böhm und Grüner: Beiträge zur klinischen Tuberkulose, 1935, S. 86.
Kalk und Burgmann: Deutsche medizinische Wochenschrift, 1936, S. 920—924.
Boas und Freudenthal: Hosp. tid., 1936, S. 804 (dänisch).
Böhme: Deutsche medizinische Wochenschrift, 1936, S. 1462.
Kriech: Klinische Wochenschrift, 1936, S. 1222.
Weiland: Medizinische Wochenschrift, 1936, S. 995.
Hartwich: Beiträge zur klinischen Tuberkulose, 1935, S. 662.
Pfannenstiel: Ergebnisse der Hygiene, 1924, S. 103, besonders S. 190—197.
L. Schornstein: Dissertation, Referat in Zentralblatt für die gesamte Tuberkulose, Band 46, S. 49.
Berdel und Bühler: Zentralblatt für Tuberkulose, 1935, S. 81.
Berdel: Experimentelle Untersuchungen zur spezifischen Leistungssteigerung der Meinicke-Tuberkulosereaktion durch Bestrahlung, Dissertation 1936.

Auch an dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. *Uverricht* für die freundliche Überlassung der Arbeit, Herrn Chefarzt Dr. *Kühne*, Herrn Professor Dr. *Hartwich*, Herrn Dr. *Tillmanns*, Herrn Oberarzt Dr. *Schüler* wie insbesondere auch Herrn Dr. *Berdel* für die freundliche Unterstützung bei der Arbeit bezw. Anleitung in der Methodik der Untersuchungen meinen herzlichsten Dank sagen.

Lebenslauf.

Als Sohn des Musikers *John Petersen* und seiner Frau *Regina*, geb. Piesbergen, bin ich am 20. März 1904 in Berlin geboren. Ich besuchte das Reform-Realgymnasium zu Berlin-Friedenau von meinem 7. Lebensjahre an und verließ es mit 16 Jahren (Mitte der Obersekunda). Sodann studierte ich an der „Akademie für Musik John Petersen" in Berlin und an der „Akademie der Tonkunst" in München Musik, speziell das Cellospiel. Mit 21 Jahren begann ich mich neben dem Musikstudium auf das Abiturientenexamen vorzubereiten, das ich im Februar 1929 in Stuttgart als Extraner bestand. Anschließend studierte ich in Freiburg i. Br., Berlin, München, Jena und wiederum in Berlin Naturwissenschaften und Medizin. In Berlin bestand ich im Februar 1933 das Physikum; im Februar 1936 beendete ich ebendort das Staatsexamen mit der Gesamtnote „Sehr gut". Danach war ich als Medizinalpraktikant fünf Monate (März bis Juli) im Tuberkulosekrankenhaus Oderberg, St. Andreasberg im Harz bei Chefarzt Dr. K. Kühne, drei Monate (August bis Oktober) in der Chirurgischen Abteilung des Erwin-Liek-Krankenhauses, Berlin-Reinickendorf, bei Direktor Dr. A. Busse und vier Monate in der Inneren Abteilung desselben Krankenhauses (Anfang Oktober 1936 bis Ende Februar 1937) bei Prof. Dr. A. W. Bansi.